



UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA FACULTADE DE MEDICINA E  
ODONTOLOXÍA

TRABALLO FIN DE GRADO DE MEDICINA

**VALOR DEL NIVEL CUANTITATIVO DEL TEST DE SANGRE OCULTA EN HECES  
ASOCIADO A NEOPLASIA AVANZADA EN UNA POBLACIÓN DE CRIBADO.  
ESTUDIO PROSPECTIVO, OBSERVACIONAL Y ANALÍTICO.**

**AUTORA:** Cambiazo De Pedro, Alejandra

**TUTOR:** Domínguez Muñoz, Juan Enrique

**COTUTOR:** López Rosés, Leopoldo

**Departamento:** Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas, Psiquiatría, Radiología y Salud Pública

**Curso académico:** 2019/2020

**Convocatoria:** junio

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi cotutor, Leopoldo López Rosés, por su tiempo y su total atención y disponibilidad siempre que lo he necesitado.

A mi tutor, Juan Enrique Domínguez Muñoz, por iniciarme en el mundo de la investigación.

## ÍNDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>2</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Introducción.....</b>	<b>4</b>
<b>1.1. Cáncer colorrectal .....</b>	<b>4</b>
<b>1.1.1. Epidemiología del cáncer .....</b>	<b>4</b>
<b>1.1.2. Etiología y lesiones premalignas .....</b>	<b>7</b>
<b>1.1.3. Factores de riesgo en el desarrollo de CCR .....</b>	<b>8</b>
<b>1.2. Cribado del CCR.....</b>	<b>11</b>
<b>1.2.1. Tipos de prevención.....</b>	<b>11</b>
<b>1.2.2. Características de la enfermedad, población y prueba de cribado .....</b>	<b>12</b>
<b>1.2.3. Pruebas de cribado.....</b>	<b>12</b>
<b>1.2.3.1. Test de sangre oculta en heces (TSOH).....</b>	<b>13</b>
<b>1.2.3.2. Sigmoidoscopia flexible (SF) .....</b>	<b>15</b>
<b>1.2.3.3. Colonoscopia de cribado .....</b>	<b>15</b>
<b>1.2.4. Cáncer de intervalo .....</b>	<b>18</b>
<b>1.2.5. Programa Gallego de Detección Precoz del CCR.....</b>	<b>18</b>
<b>2. Justificación del estudio .....</b>	<b>22</b>
<b>3. Hipótesis y objetivos.....</b>	<b>23</b>
<b>4. Material y Métodos .....</b>	<b>24</b>
<b>4.1. Diseño de Estudio .....</b>	<b>24</b>
<b>4.1.1. Tipo de estudio.....</b>	<b>24</b>
<b>4.1.2. Ámbito de estudio.....</b>	<b>24</b>
<b>4.1.3. Periodo de estudio .....</b>	<b>24</b>
<b>4.2. Sujetos del Estudio .....</b>	<b>24</b>
<b>4.2.1. Criterios de inclusión .....</b>	<b>24</b>
<b>4.2.2. Criterios de exclusión .....</b>	<b>24</b>
<b>4.3. Métodos .....</b>	<b>25</b>
<b>4.4. Variables del Estudio.....</b>	<b>25</b>
<b>4.5. Análisis Estadístico .....</b>	<b>26</b>
<b>4.5.1. Justificación del tamaño de la muestra .....</b>	<b>27</b>

4.6. Aspectos Éticos y Legales .....	27
5. Resultados .....	29
6. Discusión .....	30
6.1. Fortalezas del estudio .....	31
6.2. Debilidades del estudio .....	31
8. Bibliografía .....	33

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Estimación del número de nuevos casos de cáncer en España para el año 2020 (excluidos los tumores cutáneos no melanoma) .....	4
<b>Tabla 2.</b> Beneficios y riesgos y desventajas de un programa de cribado .....	12
<b>Tabla 3.</b> Criterios de exclusión para participar en el Programa Gallego de Detección Precoz de CCR .....	19

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Nuevos casos de CCR por edad en España en 2019 .....	5
<b>Figura 2.</b> Resultados de fallecimientos por CCR en España en 2019 .....	7
<b>Figura 3.</b> Estrategia de vigilancia de la EII .....	10
<b>Figura 4.</b> Métodos de extirpación de pólipos según su tamaño.....	17
<b>Figura 5.</b> Seguimiento del Programa en función del resultado del TSOHi y de la colonoscopia. Adaptado de las Guías Europeas .....	20
<b>Figura 6.</b> Correlación entre valor cuantitativo del TSOHi y los hallazgos endoscópicos .....	30

## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

**CCR:** cáncer colorrectal

**TSOH:** Test de Sangre Oculta en Heces

**REDECAN:** Red Española de Registros de Cáncer

**AECC:** Asociación Española Contra el Cáncer

**CIN:** Chromosomal Instability

**APC:** Adenomatous Polyposis Coli

**CIMP:** Island Methylator Phenotype

**MSI:** Microsatellite Instability

**MMR:** Mismatch Repair

**IMC:** Índice de Masa Corporal

**IGF:** Insulin-Like Growth Factor

**EII:** Enfermedad Inflamatoria Intestinal

**CU:** Colitis Ulcerosa

**EC:** Enfermedad de Crohn

**VPP:** Valor Predictivo Positivo

**SOH:** Sangre Oculta en Heces

**SOHg:** Sangre Oculta en Heces guayaco

**Hb:** Hemoglobina

**RS:** Revisión Sistemática

**ECA:** Ensayo Clínico Aleatorizado

**USPSTF:** US Preventive Services Task Force

**FIT:** Fecal Immunochemical Test

**SF:** Sigmoidoscopia Flexible

**TDA:** Tasa de Detección de Adenomas

**%:** Porcentaje

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** el cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. El cáncer colorrectal (CCR) es el tumor maligno más diagnosticado en España y muchas veces puede ser diagnosticado tardíamente, por lo que continúa siendo la segunda causa de muerte por cáncer.

Los programas de detección precoz consisten en la realización de un test de sangre oculta en heces (TSOH) y, si éste resulta positivo, la posterior realización de una colonoscopia.

La realización de la colonoscopia permite detectar y extirpar lesiones premalignas, por lo que se puede prevenir el desarrollo de cáncer y/o detectarlo en estadios precoces mejorando su pronóstico.

**OBJETIVOS:** determinar si valores elevados en la cifra obtenida en el TSOH se asocian a mayor probabilidad de presentar una neoplasia avanzada, así como determinar la prevalencia de neoplasia avanzada en individuos con TSOH patológico, según sexo y edad, a través de los datos obtenidos de los participantes incluidos en el Programa Gallego de Detección precoz de Cáncer Colorrectal en el Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo), entre noviembre de 2019 y abril de 2020.

**MÉTODOS:** estudio observacional analítico, prospectivo y unicéntrico de los sujetos que participaron en el Programa Gallego de Detección Precoz de CCR en el Hospital Universitario Lucus Augusti y que tuvieron un resultado patológico en el TSOH.

**RESULTADOS:** debido a la situación actual, derivada de la pandemia por COVID-19, resulta inviable el reclutamiento de los pacientes previstos en la fecha actual.

Se espera poder retomar el presente estudio cuando la situación lo permita.

**Palabras clave:** Cáncer Colorrectal, Cribado, Test de Sangre Oculta en Heces, Colonoscopia.

## RESUMO

**INTRODUCCIÓN:** o cancro é unha das principais causas de morbilidade no mundo. O cancro colorrectal (CCR) é o tumor maligno máis diagnosticado en España e moitas veces pode ser diagnosticado tardiamente, polo que continúa sendo a segunda causa de morte por cancro.

Os programas de detección precoz consisten na realización dun test de sangue oculto en feces (TSOF) e, se éste resulta positivo, a posterior realización dunha colonoscopia.

A realización da colonoscopia permite detectar e extirpar lesións premalignas, polo que se pode previr o desenvolvemento de cancro e/ou detectalo en estadios precoces mellorando o seu pronóstico.

**OBJECTIVOS:** determinar se valores elevados na cifra obtida no TSOF asóciense a una maior probabilidade de presentar unha neoplasia avanzada, así como determinar a prevalencia de neoplasia avanzada en individuos con TSOF patolóxico, segundo sexo e idade, a través dos datos obtidos dos participantes incluídos no Programa Galego de Detección precoz de Cancro Colorrectal no Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo), entre novembro de 2019 e abril de 2020.

**MÉTODOS:** estudo observacional analítico, prospectivo e unicéntrico dos suxeitos que participaron no Programa Galego de Detección Precoz de CCR no Hospital Universitario Lucus Augusti e que tiveron un resultado patolóxico no TSOF.

**RESULTADOS:** debido á situación actual, derivada da pandemia por COVID-19, resulta inviable o recrutamento dos pacientes previstos na data actual.

Espérase poder retomar o presente estudo cando a situación o permita.

**Palabras clave:** Cancro Colorrectal, Cribado, Test de Sangue Oculta en Feces, Colonoscopia.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Cancer is one of the leading causes of morbidity and mortality in the world. Colorectal cancer (CRC) is the most diagnosed malignant tumour in Spain and can often be diagnosed late, so it continues to be the second cause of death from cancer.

Early detection programmes consist of a faecal occult blood test (FOBT) and, if it is positive, a subsequent colonoscopy.

Colonoscopy allows the detection and removal of pre-malignant lesions, which can prevent the development of cancer and/or detect it in early stages, improving its prognosis.

**OBJECTIVES:** to determine if high values in the figure obtained in the FOBT are associated with a higher probability of presenting advanced neoplasia, as well as to determine the prevalence of advanced neoplasia in individuals with pathological FOBT, according to sex and age, through data obtained from participants included in the Galician Program for the Early Detection of Colorectal Cancer at the Lucas Augusti University Hospital (Lugo), between November 2019 and April 2020.

**METHODS:** analytical, prospective and unicentric observational study of the subjects who participated in the Galician Program of Early Detection of CRC in the Lucas Augusti University Hospital and who had a pathological result in the FOBT.

**RESULTS:** Due to the current situation, derived from the COVID-19 pandemic, recruitment of the patients foreseen at the current date is not feasible.

It is hoped that the present study can be resumed when the situation permits.

**Keywords:** Colorrectal Cancer, Screening, Faecal Occult Blood Test, Colonoscopy.



# 1. Introducción

## 1.1. Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal (CCR) es el cáncer más diagnosticado en España (1).

Además, pese a los avances en su tratamiento, continúa siendo la segunda causa de muerte por cáncer (2).

El CCR puede ser un cáncer de diagnóstico tardío, dependiendo de su localización y tamaño (3). Por ello, es importante la implantación de Programas de Detección Precoz de CCR, que permitan un diagnóstico rápido de la neoplasia o de las lesiones precursoras (2).

### 1.1.1. Epidemiología del cáncer

Los datos sobre incidencia, prevalencia y mortalidad incluidos en este trabajo están recogidos de documentos elaborados por la Red Española de Registros de Cáncer y la Asociación Española Contra el Cáncer.

#### **Incidencia**

Se define la **incidencia** como el número de casos nuevos de una enfermedad en una población determinada y en un periodo determinado.

Según el proyecto GLOBOCAN, el cáncer es una de las principales causas de morbilidad en el mundo, siendo diagnosticados en el 2018, 18,1 millones de casos nuevos. Se estima que en el 2040 estas cifras aumentarán hasta llegar casi a 30 millones de personas afectadas (1).

Según la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), en 2020 se calcula que se diagnosticarán en España 277.394 nuevos casos de cáncer, constituyendo éste, al igual que a nivel mundial, una de las principales causas de morbilidad (1).

El tipo de cáncer que más se diagnosticará a lo largo del 2020 en España será el **cáncer colorrectal**, que se estima que alcance los 44.231 nuevos casos (colon 30.068 y recto 14.163), seguido del de próstata (35.126), mama (32.953), pulmón (29.638) y vejiga urinaria (22.350) (1).

	Hombres	Mujeres	Ambos sexos
< 65 años	53.404	54.642	108.046
>= 65 años	106.794	62.554	169.348
Todas las edades	160.198	117.196	277.394

**Tabla 1.** Estimación del número de nuevos casos de cáncer en España para el año 2020 (excluidos los tumores cutáneos no melanoma).

Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).

Según el observatorio de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), en 2019 se diagnosticaron en **Galicia** 2.700 casos nuevos de CCR y en concreto, en la provincia de Lugo, 382 (4).

Factores de riesgo para el desarrollo de un cáncer:

Haciendo distinción por **sexos**, en 2020 el tumor más frecuentemente diagnosticado en **varones** españoles será el de próstata (35.126), seguido por el CCR (26.044: colon 17.433 y recto 8.611), el de pulmón (21.847) y el de vejiga urinaria (18.071) (1).

En el caso de las **mujeres** españolas, se estima que el cáncer de mama será el más diagnosticado (32.953), seguido del CCR (18.187: colon 12.635 y recto 5.552) (1).

Desde hace unos años parece que la incidencia de cáncer en varones ha disminuido en probable relación con el abandono del hábito tabáquico. Aun así, el cáncer de pulmón sigue siendo el tercer tumor más diagnosticado en este grupo. En las mujeres sucede lo contrario; aunque el cáncer de pulmón (7.791) sigue a mucha distancia a los dos tipos de cáncer más frecuentes, éste ha sufrido un aumento en los últimos años, pasando de ser el cuarto más diagnosticado en este grupo, a ser el tercero. La causa de este aumento radica, probablemente, en el mayor consumo de tabaco por parte de las mujeres desde hace 50 años (1).

A pesar de esto, el consumo de tabaco continúa siendo mayor en hombres.

De los 2700 casos diagnosticados de CCR en Galicia en 2019, 1636 correspondían a varones y los 1064 restantes fueron mujeres; de los 382 casos de CCR diagnosticados en la provincia de Lugo, 126 correspondieron a varones y los 76 restantes a mujeres (4).

La **edad** también es un factor de riesgo. La probabilidad de sufrir un cáncer aumenta con los años, siendo mayor a partir de los 45-50. A los 80 años, los hombres tienen un 41.7% de posibilidades de sufrir un cáncer, mientras que las mujeres tienen un 27.3% (1).

En el caso del CCR también se produce un aumento de su incidencia con la edad. En España, la edad media de presentación es a los 70 años, con un predominio en el sexo masculino de un 1.5:1 (5) ( Figura 1).



**Figura 1.** Nuevos casos de CCR por edad en España en 2019.

*Fuente: Observatorio de la AECC.*

Además de estos factores, también influyen en la incidencia del cáncer otras circunstancias, como la exposición a factores de riesgo (tabaco, alcohol), el sedentarismo, la obesidad y la contaminación, los cuales contribuyen a que el número de diagnósticos de cáncer siga en aumento (1).

Si los programas de detección precoz son adecuados, debería de haber un aumento en el número de diagnósticos de cáncer en estadios precoces o no avanzados, con una consecuente reducción de la mortalidad.

### **Prevalencia**

La **prevalencia** se define como la proporción de población que se encuentra sujeta a una enfermedad en un momento determinado incluyéndose a todas las personas que habiendo sido diagnosticadas de esa enfermedad en el pasado están vivas (curadas o no). Se encuentra determinada por la supervivencia (1).

En 2019, la prevalencia del CCR en España era de 107.904 casos en 5 años, ocupando Galicia la quinta posición con 7.685 casos (Lugo: 1.087). Por delante de Galicia se encontraban Andalucía, ocupando el primer lugar con 17.595 casos, seguida de Cataluña (10.075), Madrid (14.085) y la Comunidad Valenciana (11.429) (4).

El CCR es el tercer tipo de neoplasia más prevalente en España, después del cáncer de próstata y de mama (1). En esta alta prevalencia registrada, parecen jugar un papel importante los avances de las técnicas de diagnóstico y la detección precoz de la enfermedad gracias a los planes de cribado, que serán desarrollados a continuación más ampliamente.

### **Mortalidad**

Se define **mortalidad** como el número de fallecidos en un periodo concreto de tiempo y en una población determinada (1).

Se puede expresar como el número de fallecimientos por año o número de fallecimientos por cada 100.000 personas/año (1).

Según datos del Instituto Nacional de Estadística, en 2018 los tumores constituyeron la segunda causa de muerte en España (26,4% de las muertes) por detrás de las enfermedades cardiovasculares (28,3%) (6).

El cáncer de pulmón ocupó en 2018 la primera causa de muerte en España, seguida por el cáncer de colon (6).

En España, durante el 2019, fallecieron 15.541 personas por cáncer colorrectal; de esas 15.541 muertes, 1.209 tuvieron lugar en Galicia, ocupando esta comunidad la quinta en mortalidad; de éstas, 171 corresponden a la provincia de Lugo (4) ( Figura 2).



**Figura 2.** Resultados de fallecimientos por CCR en España en 2019.

Fuente: Observatorio de la AECC.

De todas estas muertes, hubo mayoría de varones respecto a mujeres y concretamente en Galicia la relación fue de 715/494 y en la provincia de Lugo, de 96/75 (4).

Es importante señalar que la mortalidad por CCR está disminuyendo. Esto se puede atribuir, como adelantábamos antes, a la implantación de los programas de cribado de CCR y posiblemente también, a la menor prevalencia de factores de riesgo y a la mejora en los tratamientos. A pesar de esto, en algunos países con menos recursos, la tasa de mortalidad está en aumento. Un ejemplo de estos países sería: Brasil, Chile, Rumanía y Rusia (5).

### 1.1.2. Etiología y lesiones premalignas

En las causas del CCR intervienen un conjunto de factores genéticos y ambientales (7).

Los factores genéticos determinan la susceptibilidad de un individuo a desarrollar adenomas y cáncer de colon, mientras que los ambientales probablemente determinen cuál de los individuos genéticamente predispuestos desarrollará adenomas y finalmente CCR (7).

Entre un 70 y un 90% de los CCR corresponden a tumores esporádicos y el resto a formas hereditarias o familiares, como el Síndrome de Lynch (2-5%), poliposis hereditarias (1%) o el CCR asociado al gen MYH (1%) (2) (8).

Además, en un 20-25% de casos hay una agregación familiar de esta neoplasia (CCR familiar), sin que se haya identificado un componente hereditario bien establecido (2) (8).

La mayoría de los CCR esporádicos derivan de una lesión precursora que, en un 95 % de los casos, son pólipos adenomatosos que evolucionan a adenomas avanzados. Estos adenomas avanzados se consideran lesiones premalignas y constituyen la lesión diana de los programas de cribado de CCR (5).

Podemos dividir los pólipos adenomatosos convencionales en vellosos (75% de componente vellosos), tubulares (25%) y tubulovellosos (25-75%) (9) (10).

Los adenomas tubulares se asocian a una displasia de bajo grado, mientras que en los vellosos aparecen con más frecuencia las displasias de alto grado (11).

Además de por su histología vellosa, los adenomas de un tamaño superior a 1 cm también tienen más posibilidades de malignizar; son denominados adenomas avanzados (11).

Con relación a las vías moleculares de la carcinogénesis, el CCR puede surgir de un mecanismo o de la combinación de varios:

- **Inestabilidad cromosómica (CIN):** el primer evento que tiene lugar es una mutación del gen APC (Adenomatous Polyposis Coli). Esta inactivación va acompañada de la traslocación nuclear de  $\beta$ -catenina y marca la transición hacia el adenoma temprano. Posteriormente la mutación del oncogén KRAS marca la transición hacia el adenoma intermedio. Probablemente esta mutación en KRAS conduce a un incremento de la proliferación e inhibición de la apoptosis. El paso de malignización viene precedido de la pérdida de heterocigosidad en 18q. La inactivación del gen supresor de tumores, TP53, conduce a la pérdida completa de los puntos de control de daño genético en el ADN. Este hecho conllevará la aparición de inestabilidad genética generalizada, cuyo resultado es la aneuploidía. La aneuploidía y la pérdida de heterocigosidad son las principales causas de los tumores desarrollados por CIN. Estos tumores constituyen la mayor parte de los cánceres esporádicos de colon (85%) y además involucran casos de poliposis adenomatosa familiar asociados con mutaciones en la línea germinal en el gen APC (12) (13).
- **Fenotipo metilador de isla CpG (CIMP) o vía serrada:** en esta vía tiene lugar una hipermetilación del promotor de varios genes supresores de tumores, entre los que destacan MGMT y MLH1. Esta hipermetilación se asocia frecuentemente con la mutación del gen BRAF y la inestabilidad de microsatélites (5) (12).
- **Inestabilidad de microsatélites (MSI):** en esta vía tiene lugar la activación de alteraciones genéticas en secuencias cortas repetidas. En el CCR, esta activación tiene lugar en los genes de reparación de desajuste de ADN (MMR), y es una condición distintiva en el síndrome de Lynch familiar, que también aparece en aproximadamente el 15% de los casos esporádicos de CCR. La hipermetilación de los genes MMR puede conducir a MSI. Este mecanismo se asocia frecuentemente a los mecanismos de metilación de las islas CpG (12).

A pesar de que las alteraciones genéticas se sucedan en una secuencia determinada, es la acumulación de estas alteraciones, más que su aparición cronológica, lo que determina las propiedades biológicas del tumor (13).

Se presupone que todavía quedan muchos oncogenes y genes supresores de tumores en el CCR por descubrir (13).

Se estima que la progresión de las lesiones premalignas hasta alcanzar el CCR es de entre 10 y 15 años, lo que facilita su detección temprana y su tratamiento. En este sentido se refuerza la utilidad de los programas de cribado y la polipectomía (5).

### 1.1.3. Factores de riesgo en el desarrollo de CCR

**Factores ambientales:** son modificables y se pueden evitar.

- **Dieta:** según diversos estudios, el consumo frecuente de carnes rojas y procesadas, sobre todo las cocinadas a altas temperaturas o a la brasa, favorecen la aparición de

CCR. En el caso de las carnes rojas el lugar más habitual de desarrollo de neoplasia es el recto; en el caso de las carnes procesadas la asociación positiva es más fuerte para una localización en colon distal (14) (15).

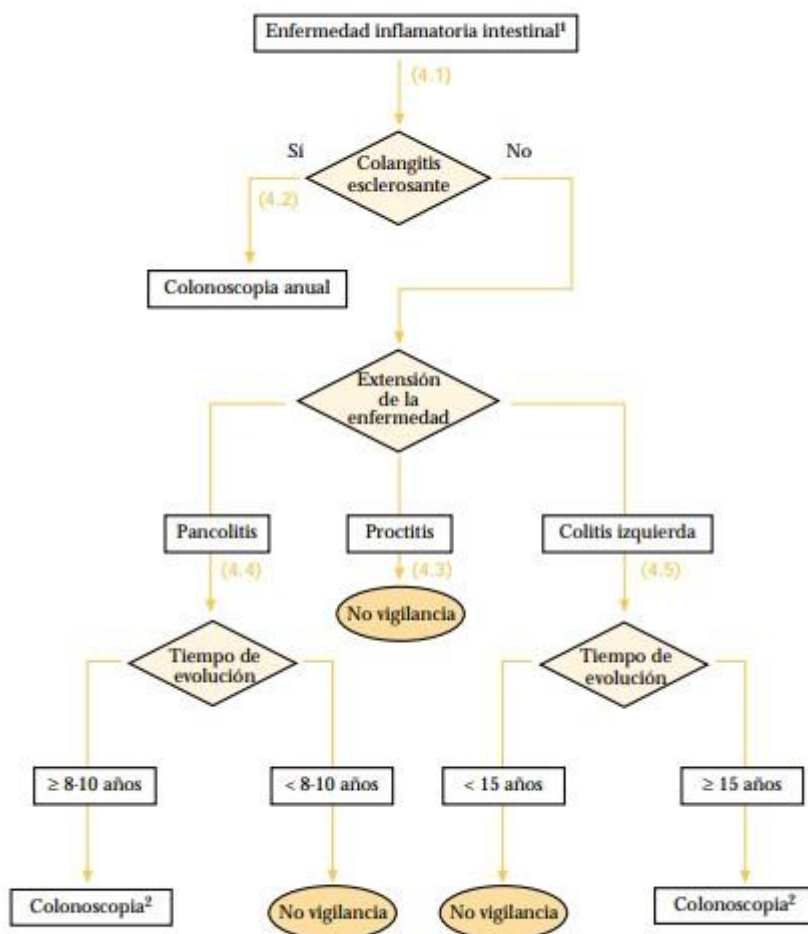
- **Obesidad:** se ha demostrado que valores altos de Índice de Masa Corporal (IMC) y de circunferencia de cintura aumenta el riesgo de CCR entre un 7 y un 60%. Se barajan diferentes hipótesis para esta relación, siendo el eje de insulina/factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) y las adipocinas (adiponectina y leptina) las más estudiadas (16).
- **Inactividad física:** existe evidencia sólida de que la actividad física reduce en hasta un 25% el riesgo de desarrollar CCR, sin diferencias entre hombres y mujeres (17).
- **Tabaquismo:** la asociación de tabaquismo con cáncer rectal parece ser más fuerte que con el cáncer de colon, siendo aun así significativa también en este caso. Esta asociación se establece en fumadores y en exfumadores. Los fumadores varones que consumen tabaco por más de 30 años y/o 20 cigarrillos al día, tienen mayor riesgo (18).
- **Consumo de alcohol:** diversos metaanálisis han demostrado la asociación entre consumo de alcohol y CCR. El consumo moderado ( $>1-4$  bebidas/día) se asoció con un aumento del riesgo del 21% y un consumo excesivo ( $\geq 4$  bebidas/día), con un riesgo aumentado en un 52%, mientras que el consumo de alcohol ligero ( $\leq 1$  bebida/día) no se asoció a un mayor riesgo. Además, el consumo del alcohol puede estar asociado a otros comportamientos que favorecen la aparición del CCR, como el tabaquismo, una dieta poco saludable y baja actividad física (19).

Al menos el 45% de los casos de CCR podrían prevenirse mediante la adopción de comportamientos de estilo de vida saludable, independientemente del perfil genético del paciente. Por ello, la prevención primaria de CCR debería seguir siendo una prioridad y centrarse en concienciar a la población de un estilo de vida saludable (20).

### Factores personales y genéticos

- **Edad:** como fue mencionado anteriormente, la incidencia del CCR se incrementa a partir de los 50 años.
- **Antecedentes personales de pólipos colorrectales y CCR:** el haber padecido un CCR, aunque el tumor se haya extirpado por completo, predispone al desarrollo de nuevas neoplasias en otras localizaciones colorrectales. Estas posibilidades se incrementan aún más si el CCR se padeció siendo joven (21).
- **Historia personal de enfermedad inflamatoria intestinal (EII):** los pacientes con colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC) tienen al menos dos veces más riesgo de desarrollar CCR (22). Un metaanálisis ha demostrado que el factor de riesgo más importante para el desarrollo de CCR es la duración de la EII. Además, el riesgo aumenta cuanto mayor es la extensión de la inflamación y cuando la enfermedad aparece a una edad temprana. Los pacientes con CU que desarrollan como complicación una colangitis esclerosante primaria, también presentan un riesgo mayor de desarrollo de CCR. Se acepta que el riesgo es equivalente en CU y EC (23).

### Algoritmo . Estrategia de vigilancia en la enfermedad inflamatoria intestinal



<sup>1</sup>Incluye colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn con afectación colónica.

<sup>2</sup>Se recomienda efectuar una colonoscopia cada 3 años durante la segunda década de evolución de la enfermedad, cada 2 años durante la tercera década y anual durante la cuarta década.

Figura 3. Estrategia de vigilancia de la EII.

Fuente: Servizo Galego de Saúde.

•**Antecedentes familiares de pólipos colorrectales y CCR:** 1 de cada 3 personas que desarrollan CCR tienen otros miembros de la familia que lo han padecido. Las personas con antecedentes de CCR en un familiar de primer grado tienen un mayor riesgo y éste se incrementa todavía más si ese familiar fue diagnosticado con menos de 45 años. Antecedentes familiares de pólipos adenomatosos también se relacionan con un mayor riesgo de CCR (21).

•**Síndromes hereditarios:** el Síndrome de Lynch y las poliposis hereditarias representan un 3-5 % de todos los CCR. Estos pacientes son considerados de alto riesgo (24). Otros síndromes más raros también pueden aumentar el riesgo de

desarrollo de neoplasia colorrectal: Síndrome de Turcot, Síndrome de Peutz-Jeghers, Poliposis Juvenil y Síndrome de Cowden (21).

- Etnia:** los judíos de ascendencia de Europa del Este tienen uno de los mayores riesgos de CCR de cualquier grupo étnico del mundo (21).

- Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2):** un metaanálisis ha concluido que las personas con DM2 tienen un riesgo relativo de desarrollar CCR de un 30% en comparación con la población sin esta patología. Estos hallazgos ponen en evidencia el papel de la hiperinsulinemia o factores relacionados con la resistencia a la insulina en la carcinogénesis colorrectal (25).

## **1.2. Cribado del CCR**

### **1.2.1. Tipos de prevención**

Hoy en día existe un mayor conocimiento sobre la historia natural y los factores patogénicos implicados en el CCR, lo que ha permitido poner en marcha planes de prevención dirigidos a evitar su aparición (prevención primaria), programas de detección precoz o cribado (prevención secundaria) y minimizar el impacto en el pronóstico del paciente una vez se ha instaurado ya la enfermedad (prevención terciaria) (26).

La **prevención secundaria** se basa en las estrategias de cribado para identificar individuos asintomáticos con lesiones precancerosas o en una fase inicial de progresión tumoral (2). Sobre este tipo de prevención hablaremos en este punto del trabajo.

El CCR constituye el paradigma de las neoplasias tributarias de medidas de prevención, en especial el cribado.

Está demostrado que la aplicación del cribado de CCR disminuye su incidencia y mortalidad al detectar lesiones pre invasivas y ofrecer la posibilidad de tratarlas (27). De la misma manera, han demostrado ser herramientas con gran relación coste-eficacia que pueden reducir los costes sanitarios (28), mayoritariamente debido al efecto de la detección y resección de los adenomas colorrectales (29).

El valor predictivo positivo (VPP) es mayor cuanto mayor es la prevalencia de la enfermedad en una población, por lo que la rentabilidad de un programa de cribado será mayor cuanto mayor sea el VPP.



<b>Beneficios</b>	<b>Riesgos y desventajas</b>
Mejor pronóstico en los casos detectados	Mayor morbilidad en casos sin mejoría de pronóstico
Tratamiento menos radical que cura o mejora la calidad de vida en algunos casos	Sobreratamiento de patologías con pronóstico incierto y riesgo de complicaciones en el proceso
Ahorro de recursos	Gasto de recursos
Tranquilidad para los participantes en el cribado con resultado negativo	Morbilidad y ansiedad en falsos positivos

**Tabla 2.** Beneficios y riesgos y desventajas de un programa de cribado (30).

### **1.2.2. Características de la enfermedad, población y prueba de cribado**

Características que tiene que cumplir una enfermedad para ser tributaria de cribado (31):

- Suponer un problema social frecuente y grave, considerando la mortalidad, morbilidad, discapacidad y coste social.
- Curso clínico conocido y estadio presintomático definido.
- Su tratamiento en estadio presintomático disminuye la mortalidad o sus posibles complicaciones respecto a su tratamiento cuando ya es sintomático. Debe por lo menos mejorar la calidad de vida del enfermo.
- Debe ser una enfermedad tratable y controlable.

La población diana de un programa de cribado tendrá las siguientes características (32):

- Prevalencia alta de la enfermedad en su localización geográfica.
- Buenas relaciones comunitarias y actitud cooperativa.

Las técnicas de cribado o screening deben de cumplir las siguientes características (2):

- Sensibilidad alta.
- Especificidad alta para evitar falsos positivos.
- Ser seguros, confortables y accesibles para la población.
- Tener en cuenta la historia natural de la enfermedad.
- Ser coste-efectivas.

### **1.2.3. Pruebas de cribado**

Las pruebas de cribado con evidencias de mayor calidad son la sangre oculta en heces (SOH) y la sigmoidoscopia, mientras que la colonoscopia es de elección para la confirmación diagnóstica (33).

### **1.2.3.1. Test de sangre oculta en heces (TSOH)**

El CCR precoz (invasión hasta submucosa) y los adenomas avanzados (>10 mm, con una displasia grave o con más del 20% de componente vellosa) producen pérdidas inapreciables intermitentes de sangre que pueden ser detectadas mediante los TSOH. Estas pruebas detectan sangre o sus productos (globina) en las heces, por lo que se usan como posibles marcadores de cáncer o lesión premaligna (34) (35).

Disponemos de diferentes métodos para la detección de SOH.

#### **Prueba de SOH de guayaco (SOHg)**

El más clásico es la prueba de SOH de guayaco (SOHg), test bioquímico que se basa en la detección del grupo hemo de la hemoglobina (Hb) mediante reacción peroxidasa. Es mayoritariamente cualitativo. Se trata de un test barato, no invasivo, simple y es el de mayor evidencia científica. Aun así, también ha sido cuestionado en numerosas ocasiones por su baja sensibilidad (55-57 %), por presentar desventajas como la necesidad de recoger muestras de heces de 3 deposiciones distintas, la posible interferencia de factores dietéticos (mioglobina de carnes rojas, peroxidasas de plantas, etc) y farmacológicos (vitamina C, AINEs, etc) en el resultado, la subjetividad en la valoración cualitativa del resultado y la lectura no automatizada de la misma. Otras desventajas de esta prueba son la inespecificidad para detectar Hb humana y tener un umbral de detección de Hb fecal muy elevado (>300 µg de Hb/g de heces) (2) (34) (35).

Todo esto hace que no sea el método más idóneo para el cribado. A pesar de ello, disponemos de estudios que muestran su utilidad.

Una revisión sistemática (RS) publicada en 2016, con metaanálisis de 4 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de moderada calidad, concluye que con el cribado con SOHg se reduce la mortalidad en un 18%. Sin embargo, no se disminuye la mortalidad por todas las causas. En el grupo de individuos de entre 45 y 59 años la reducción de la mortalidad no es significativa; tampoco a partir de los 70 años. La reducción relativa del CCR avanzado se estimó en un 8%. Se evita un nuevo caso de CCR cada 876 personas cribadas (33).

La RS de la USPSTF (US Preventive Services Task Force) recoge los resultados de 5 ECA sobre la eficacia del cribado con SOHg anual o bienal, en seguimiento entre 11 y 30 años. Se observa una reducción en la mortalidad por CCR tras varios cribados bienales, tanto a los 20 años como a los 30 años. En cambio, la incidencia de CCR se mantiene (36).

La RS Cochrane, muestra una reducción de mortalidad por CCR de un 13 % pero sin efecto beneficioso sobre la mortalidad a nivel global (37).

#### **Test de SOH inmunológico (TSOHi)**

En la actualidad, la mayoría de los programas de cribado de CCR utilizan el TSOHi, que se basa en la detección de globina humana mediante la detección de anticuerpos específicos, monoclonales o policlonales. Existen diferentes tipos: cualitativos (positivo o negativo) y cuantitativos. Un grupo de expertos consensuaron que el nombre más adecuado es FIT (Fecal Immunochemical Test) para evitar confusiones con los TSOHg (5).

Presenta una serie de ventajas, que cabe mencionar (34):

- Detección específica de Hb humana en heces y en concentraciones menores (40 a 300 µg de Hb/g de heces) que los test químicos.
- Aproximadamente la mitad de los pacientes con una prueba de SOHi positiva presenta un adenoma avanzado o un CCR invasivo. Por tanto, la selección de personas que tendrá que realizarse una colonoscopia es bastante precisa.
- No precisa restricciones dietéticas ni farmacológicas.
- Requiere una sola muestra para su análisis.
- Se realiza la lectura mediante un análisis automatizado que permite el estudio de grandes grupos de población en poco tiempo, lo idóneo para un método de cribado.
- Al utilizar puntos de corte de Hb fecal de entre 50 y 150 µg de Hb/g de heces, se detectan más del doble de CCR y adenomas avanzados que con los test de SOH químicos.
- Su fácil uso aumenta la participación de la población en el programa de cribado.
- Es más coste efectivo en comparación con el cribado mediante TSOHg.
- Un metaanálisis de ensayos clínicos randomizados que comparaba TSOHg vs TSOHi demostró que este último tiene una mayor tasa de detección de CCR y de adenomas avanzados.

El TSOHi cuantitativo permite definir el punto de corte a partir del que se indicará la realización de una colonoscopia. No existe un punto de corte universal. En general, a medida que disminuimos el punto de corte, aumenta la sensibilidad y disminuye la especificidad. Es decir, si disminuimos el punto de corte la tasa de positivos aumentará y por tanto serán necesarias un mayor número de colonoscopias para confirmar el resultado; por el contrario, si se aumentase el punto de corte la cifra de positivos disminuiría, al igual que las colonoscopias necesarias. En la mayoría de los casos el punto de corte viene definido por la disponibilidad de recursos endoscópicos (34) (35).

Diversos estudios concluyeron que diferentes puntos de corte del TSOHi no tenían el mismo impacto en función del grupo de población evaluada y que por tanto individualizar el punto de corte en función de edad y sexo podría mejorar los resultados del TSOHi en el cribado de CCR (38).

Las unidades de medida utilizadas se han estandarizado y se ha propuesto expresarlas en microgramos de Hb por gramo de heces (µg de Hb/g de heces) (39).

Existen factores que pueden influir en la concentración de hemoglobina fecal:

- **Edad y sexo.** Diversos estudios confirmaron que la concentración de hemoglobina fecal es mayor en hombres y en personas de edad avanzada (40) (38).
- **Geografía y situación socioeconómica.** Se ha demostrado mayor tasa de positividad en regiones en mayor desventaja socioeconómica. Esto puede ser debido a un estilo de vida menos saludable en esas regiones (40).
- **Tipo de lesión colónica.** Cuanto más avanzada la lesión, más concentración de Hb fecal (41).

En resumen, por las ventajas que presenta el TSOHi, éste parece ser más aceptado por la población y tener una mayor tasa de detección que el TSOHg (35).

#### **1.2.3.2. Sigmoidoscopia flexible (SF)**

Introduciéndonos ya en las técnicas endoscópicas, otra prueba de cribado que merece la pena mencionar es la sigmoidoscopia flexible (SF). Es un método estructural que consiste en la introducción de un endoscopio que alcanza hasta los 60 cm del margen anal. Para esta prueba es necesaria la limpieza del colon, pero tiene la ventaja de poder realizarse sin sedación (34).

Varios ensayos clínicos como el americano (PLCO trial), el inglés (UK Flexsig trial), el italiano (SCORE trial) y el noruego (NORDCAPP trial), demostraron que había una reducción en la incidencia y en la mortalidad del CCR (42).

La sigmoidoscopia posee una sensibilidad elevada (70-80%) para las lesiones situadas al alcance de ésta (31). Sin embargo, existen estudios que demuestran un aumento de posibilidades de tener una lesión colónica proximal sincrónica a una distal. Estos estudios descubrieron que el aumento de la edad, el sexo masculino y la presencia de pólipos en el colon distal eran factores de riesgo independientes para neoplasias proximales avanzadas en personas de 50 años o más. El riesgo también es mayor cuando se trata de un adenoma avanzado. Además, sólo la mitad de las neoplasias proximales están asociadas con lesiones distales. Por ello, debería de reconsiderarse la realización de una colonoscopia completa cuando se localice una lesión en la SF (43).

El cribado mediante SF tiene un efecto protector de hasta 12 años; no obstante, el riesgo de complicaciones es mayor que cuando se utiliza como método de cribado un TSOH. Los riesgos de la SG son, entre otros, la perforación, hemorragias graves, e incluso la muerte. Los TSOH carecen de riesgos directos, su riesgo viene dado por los falsos negativos (adenomas y CCR no detectados) y los falsos positivos (efectos adversos graves de la colonoscopia confirmatoria). Aun así, los riesgos asociados a la SG son muy inferiores a los de la colonoscopia diagnóstica o de confirmación (34).

#### **1.2.3.3. Colonoscopia de cribado**

Se trata de una técnica parecida a la anterior. La diferencia consiste, entre otras cosas, en que se utiliza un endoscopio más largo, que permite la exploración de la totalidad del recto y el colon, hasta el fondo del ciego. Al igual que la SF, esta técnica tiene la ventaja de poder introducir instrumentos especiales para realizar biopsias o extirpar lesiones o áreas sospechosas (44).

El Programa de Cribado de CCR sigue políticas de control de calidad basadas en los indicadores de calidad de las colonoscopias (45).

Diversos estudios han demostrado una reducción de la mortalidad por CCR del 68% y de la incidencia de un 70% después de una colonoscopia de cribado (46).

La colonoscopia realizada en el contexto de un programa de cribado de CCR presenta unas connotaciones especiales (45):

- Se realiza en individuos sanos y asintomáticos, de forma directa o tras un TSOH positivo o una sigmoidoscopia en la que se encuentran adenomas.
- El resultado de la prueba determinará la frecuencia con la que se realizan posteriores colonoscopias de vigilancia. Esto obliga a que el cribado sea realizado siguiendo estándares de alta calidad en lo que respecta a detección de lesiones, ya que los individuos con una colonoscopia normal serán excluidos temporalmente de los programas de cribado, habitualmente 10 años.
- El cribado de CCR no debe interferir con las exploraciones necesarias en individuos sintomáticos.
- Se trata de un procedimiento primordialmente preventivo, no meramente diagnóstico.

La **experiencia del endoscopista** en la colonoscopia de cribado está directamente relacionada con la tasa de intubación cecal, la tasa de detección de adenomas (TDA) o la tasa de complicaciones. Es por ello por lo que se recomienda que este tipo de actividades las lleven a cabo endoscopistas entrenados. (45)

La experiencia del personal de enfermería también influye en la tasa de complicaciones durante la colonoscopia, así como en la duración de ésta y la tasa de intubación cecal (47).

La **TDA**, anteriormente mencionada, se define como la proporción de pacientes que se someten a una endoscopia en los que se detecta, como mínimo, un adenoma. En la población occidental y cuando la estrategia de cribado inicial es el TSOHi, la TDA debe ser superior al 40% (45).

Esta tasa refleja de forma indirecta otros marcadores de calidad como son la calidad de la preparación, el índice de colonoscopias completas, el tiempo de retirada del endoscopio y la dedicación del endoscopista (45).

El **tiempo de retirada del endoscopio** se contabiliza desde el momento de intubación cecal hasta la extracción del endoscopio por el ano. Según múltiples estudios, el tiempo recomendable son como mínimo 6 minutos. La TDA aumenta a medida que aumenta el tiempo de retirada del endoscopio (48).

Se considera que una colonoscopia es completa cuando se consigue insertar la punta del endoscopio en un punto proximal a la válvula ileocecal. Esto se conoce como **intubación cecal** (45).

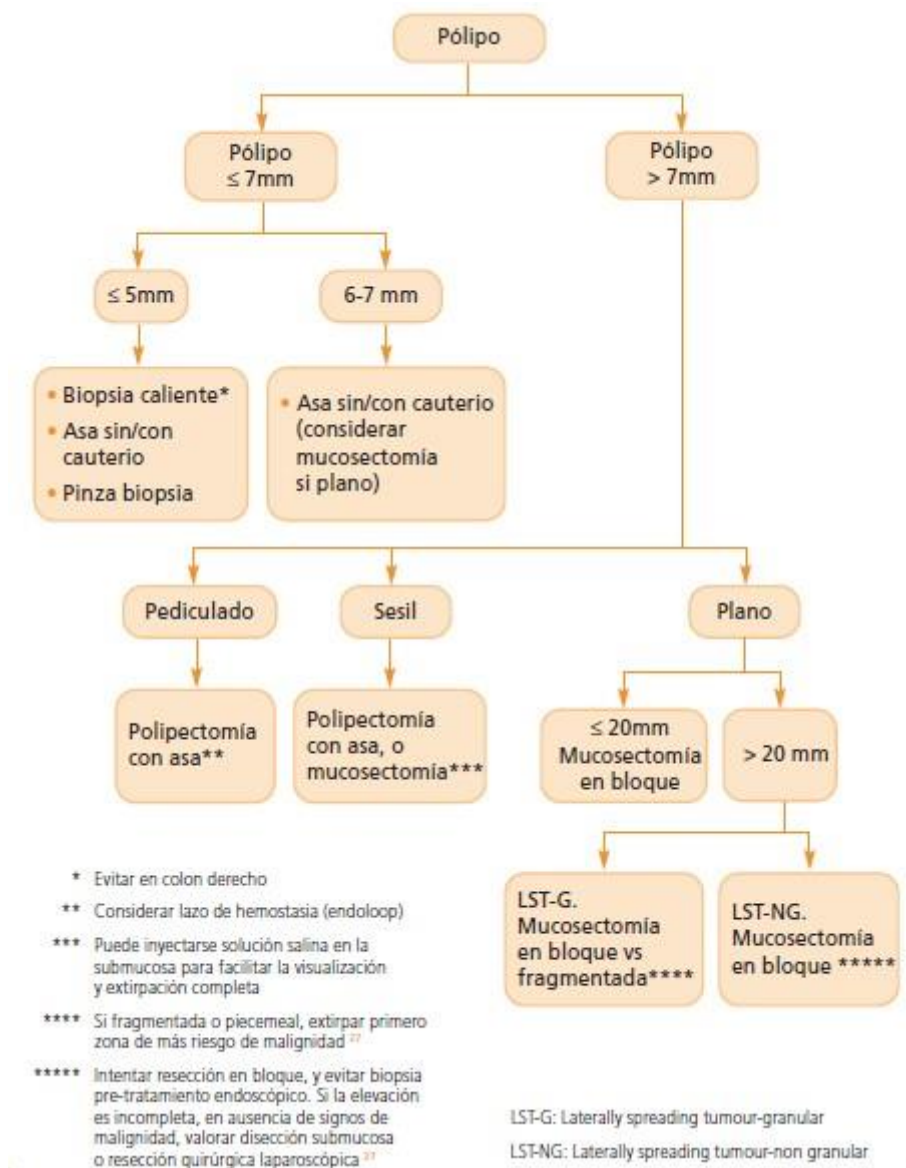
La edad avanzada, el sexo femenino y que haya antecedentes de cirugía abdomino-pélvica, se han asociado a colonoscopias incompletas (49) (50).

También es importante una correcta preparación que permita visualizar la totalidad del colon, siendo esto un factor corregible (51).

La utilización de sedoanalgesia (como benzodiazepinas y propofol intravenosos) durante la colonoscopia, ha demostrado una mayor tasa de intubación cecal (52).

Los pólipos detectados durante el procedimiento deben de clasificarse según su morfología y tamaño y la recomendación es que se extirpen todas las lesiones excepto las que son claramente benignas (45) (53).

Siempre que se sospeche la malignidad de una lesión ésta debe de tatuarse para poder identificarse posteriormente con facilidad (45).



**Figura 4.** Métodos de extirpación de pólipos según su tamaño.

Fuente: Guía de práctica clínica de calidad en la colonoscopia de cribado del CCR del grupo AEG.

Una vez extirpados los pólipos, deberían de recuperarse para su estudio histológico.

Existen diferentes técnicas de recuperación, como la cesta de Roth, útil en pólipos de mediano o gran tamaño, o la aspiración de los pólipos mediante el extremo distal del endoscopio o con un catéter introducido a través del endoscopio (54).

No menos importante es dejar reflejado en la historia clínica del paciente los aspectos morfológicos de la lesión, la localización de la misma y si se han podido recuperar todos los pólipos extraídos.

A pesar de sus beneficios, la colonoscopia no es un procedimiento inocuo, presenta **complicaciones** derivadas de la técnica, habitualmente asociadas a la realización de polipectomía (55) (31).

- **Sangrado postpolipectomía:** complicación más frecuente. Aumenta con el tamaño y la localización proximal del pólipo.
- **Perforación:** aumenta con la edad y la presencia de enfermedad diverticular colónica.
- **Complicaciones asociadas a la sedación:** arritmias, hipotensión o desaturaciones graves. Muy poco frecuentes.

Para finalizar, resumiremos las características que debería de cumplir una colonoscopia de cribado para ser “ideal” (45):

- Se alcanza el ciego y se realiza retroflexión en el recto, con lo cual se explora la totalidad del colon y recto.
- El colon está totalmente limpio.
- Se puede realizar una retirada lenta, revisando todas las zonas.
- Todas las lesiones son biopsiadas o reseadas.

#### **1.2.4. Cáncer de intervalo**

Se denomina cáncer de intervalo a aquel que se produce después de una exploración de cribado considerada como no patológica y la siguiente exploración (45).

Los participantes con colonoscopias iniciales sin hallazgos tienen un riesgo extremadamente bajo de desarrollar adenomas en colonoscopias de control a los 5 años (56).

La edad avanzada, el sexo masculino, el número y tamaño de adenomas, la presencia de componente vellosa, la displasia de alto grado y la localización proximal se asocian con un aumento significativo de la probabilidad de presentar un cáncer de intervalo (45).

Por todo esto, se han elaborado guías y algoritmos para establecer un adecuado intervalo de seguimiento.

#### **1.2.5. Programa Gallego de Detección Precoz del CCR**

El Programa Gallego de Detección Precoz del CCR se inició en 2013 en el Área Sanitaria de Ferrol y después de dos años y de la evaluación de sus resultados, empezó a extenderse al resto de áreas.

En 2016 este programa se implementó en el Área Sanitaria de Lugo.

Está dirigido a mujeres y hombres de 50 a 69 años que residen en Galicia y tienen la tarjeta sanitaria del Servicio Gallego de Salud y que no cumplan criterios de exclusión (Tabla 3). Sin embargo, las personas diagnosticadas con lesiones de riesgo intermedio y alto, continúan el seguimiento hasta los 75 años (57).

Criterios de exclusión definitivos	Criterios de exclusión temporal
Antecedentes personales de CCR	Enfermedad incapacitante pero que se prevé recuperable
EII	Colonoscopia en los últimos 5 años
Colectomía total	
Enfermedad con incapacidad permanente de la que no se espera recuperación	
Antecedentes personales de adenoma de alto riesgo bien documentado ( $\geq 5$ adenomas o por lo menos 1 $\geq 20$ mm) en seguimiento en consultas de digestivo	
Diagnóstico de poliposis colorrectal en seguimiento en consultas de digestivo	

**Tabla 3.** Criterios de exclusión para participar en el Programa Gallego de Detección Precoz de CCR (57).

Desde la Unidad de Coordinación del Programa, en la Consellería de Sanidade, se envía a la población diana una carta de invitación, un folleto informativo y una tarjeta de aceptación. La persona que decida participar debe enviar la tarjeta por correo postal (57).

Una vez aceptado, el participante recibe en su casa un kit para la recogida de la muestra de heces con las instrucciones de su correcta realización y de cómo debe de entregar la muestra. En cada centro de Salud hay unas cajas visiblemente colocadas donde cada participante dejará la muestra (57).

La prueba de cribado que se envía es el TSOHi cuantitativo. El resultado se considera anómalo cuando la cifra de Hb en heces es  $\geq 100$  ng/ml, que equivale a 20  $\mu$ g de hemoglobina/g de heces (57).

Una vez analizada la muestra, los resultados se integran y pasan de forma automatizada desde el laboratorio al Programa Informático del Programa (CRIIS) y a la historia clínica electrónica (IANUS). Además, se le comunican al paciente de la siguiente manera (57):

- Prueba normal: en dos años se envía nuevamente un kit para una nueva recogida de muestra.
- Prueba anómala: se le comunica al paciente por carta con una cita en atención primaria gestionada por el propio programa. Esta cita es doble:
  - Consulta médica: se le explica que debe realizarse una colonoscopia y en qué consiste la prueba, así como sus riesgos y beneficios. Además, se entregará el consentimiento informado y se explicarán los posibles cambios en su medicación y su alimentación (dieta pobre en residuos los días previos). También se cubrirá una encuesta de indicación de colonoscopia



disponible en IANUS (programa de Historia Clínica electrónica del SERGAS).

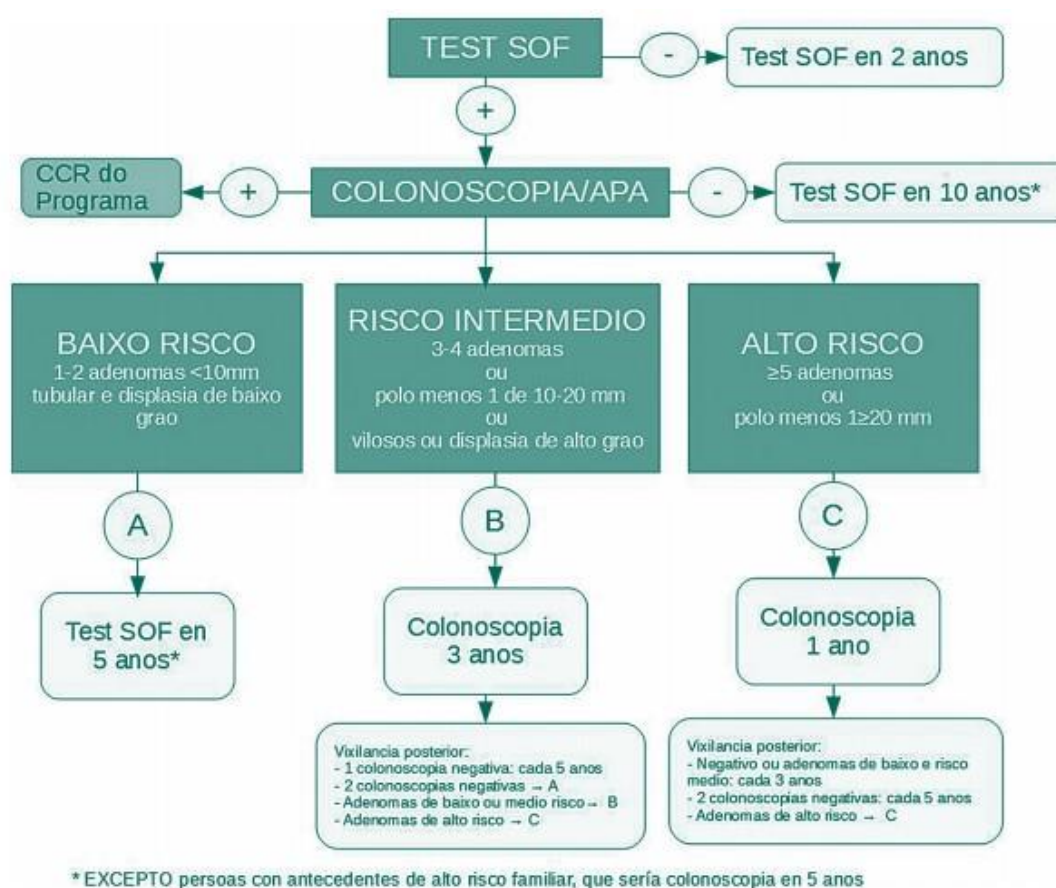
- Consulta con enfermería: se entrega el preparado para la limpieza del colon y se resuelven dudas que puedan surgir.

Un resultado anómalo implica una probabilidad del 6-8% de padecer un CCR.

Una vez revisada toda la información, se gestiona la cita para la realización de la colonoscopia, que se comunica nuevamente al paciente mediante carta. También se le realizará una llamada para garantizar la constancia de la cita (57).

En el momento de la realización de la colonoscopia, el personal facultativo preguntará al paciente sobre sus antecedentes familiares de CCR. Serán de alto riesgo las personas que tienen algún familiar de primer grado (padre/madre/hermanos/hijos) diagnosticados antes de los 60, o 2 familiares de primer grado diagnosticados a cualquier edad. En estos casos se continuará con el seguimiento con colonoscopia cada 5 años hasta los 75 años (55).

El seguimiento que realiza el Programa en función del resultado del TSOHi y de la colonoscopia es el siguiente:



**Figura 5.** Seguimiento del Programa en función del resultado del TSOHi y de la colonoscopia. Adaptado de las Guías Europeas.

Fuente: Programa galego de detección precoz do cancro colorrectal.

Por último, destacar que cerca del 70% de los cánceres diagnosticados mediante este cribado, se encuentran en un estadio inicial (I-II) y que gracias a un diagnóstico precoz el pronóstico mejora considerablemente (57).

## **2. Justificación del estudio**

El cáncer colorrectal (CCR) constituye la neoplasia más frecuente en los países desarrollados. En 2020 se prevé que el cáncer más diagnosticado en España sea el CCR, con una estimación de 44.231 nuevos casos. Además, a pesar de los importantes avances en su tratamiento, continúa siendo la segunda causa de muerte por cáncer. La mayor parte de los tumores son esporádicos (70-90%), mientras que una pequeña proporción corresponde a formas hereditarias y familiares.

El CCR es generalmente un cáncer de diagnóstico tardío dependiendo de su localización y tamaño. Por ello, es importante la implantación de Programas de Detección Precoz de CCR que permitan un rápido diagnóstico de la neoplasia o lesión precursora.

En la actualidad, las estrategias recomendadas en el cribado de esta neoplasia son las pruebas de detección de SOH y las exploraciones endoscópicas, como la SF o la colonoscopia.

El Programa Gallego de Detección Precoz del CCR se inició en 2013 e incluye a mujeres y hombres de entre los 50 y los 69 años que no cumplan criterios de exclusión.

Este programa utiliza como prueba de cribado el TSOHi, que se envía al domicilio de la población diana en caso de que decidan participar.

Si este test resulta positivo ( $\text{Hb en heces} \geq 100 \text{ ng/ml} = \geq 20 \text{ } \mu\text{g de Hb/g de heces}$ ), se procederá a la realización de una colonoscopia. Se estima que un resultado positivo implica una probabilidad del 6-8% de padecer un CCR.

Un estudio en el marco del cribado poblacional del Área de Barcelona demostró que un punto de corte mayor de  $177 \text{ } \mu\text{g Hb/g de heces}$  constituye un factor de riesgo independiente de neoplasia avanzada tras ajustar por sexo y edad. Por ello, se considera interesante realizar un estudio en el Área Sanitaria de Lugo que pueda confirmar esta asociación.

### 3. Hipótesis y objetivos

#### Hipótesis

##### I.

- **H<sub>0I</sub>**: Valores elevados en la cifra obtenida en el TSOHi se asocian a mayor probabilidad de presentar una neoplasia avanzada.
- **H<sub>aI</sub>**: Valores elevados en la cifra obtenida en el TSOHi no se asocian a mayor probabilidad de presentar una neoplasia avanzada.

##### II.

- **H<sub>0II</sub>**: La prevalencia de neoplasia avanzada es mayor en individuos con TSOHi patológico.
- **H<sub>aII</sub>**: La prevalencia de neoplasia avanzada no es mayor en individuos con TSOHi patológico.

#### Objetivos

##### Principales:

- Determinar si valores elevados en la cifra obtenida en el TSOHi se asocian a mayor probabilidad de presentar una neoplasia avanzada.
- Determinar la prevalencia de neoplasia avanzada en individuos con TSOHi patológico.

##### Específicos:

- Calcular los valores de corte en el resultado del TSOHi que permitan graduar el riesgo de neoplasia avanzada.
- Determinar la prevalencia de CCR en población con TSOHi patológico.
- Determinar si valores del TSOHi se asocian a la presencia de CCR.

## **4. Material y Métodos**

### ***4.1. Diseño de Estudio***

#### **4.1.1. Tipo de estudio**

Estudio observacional analítico, prospectivo y unicéntrico de los sujetos que participen en el Programa Gallego de Detección Precoz de CCR en el Hospital Universitario Lucas Augusti, que tengan un resultado patológico en el TSOHi y que acepten ser incluidos en este estudio.

#### **4.1.2. Ámbito de estudio**

Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Lucas Augusti.

#### **4.1.3. Periodo de estudio**

Nuestro periodo de estudio previsto antes de la declaración del Estado de Alarma por el COVID-19 era de noviembre de 2019 a abril de 2020.

### ***4.2. Sujetos del Estudio***

#### **4.2.1. Criterios de inclusión**

Mujeres y hombres de 50 a 69 años incluidos en el Programa Gallego de Detección Precoz de CCR con TSOHi patológico que acepten participar en este estudio.

#### **4.2.2. Criterios de exclusión**

- Paciente que no desea participar en nuestro estudio.
- Antecedentes personales de CCR.
- Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
- Colectomía total.
- Enfermedad con incapacidad permanente de la que no se espera recuperación.
- Antecedentes personales de adenoma de alto grado en seguimiento en las consultas del Servicio de Digestivo.
- Diagnóstico previo de poliposis colorrectal en seguimiento en las consultas del Servicio de Digestivo.

### **4.3. Métodos**

Los sujetos incluidos en este estudio serán individuos que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de exclusión para participar en el Programa Gallego de Detección Precoz de CCR en el Hospital Universitario Lucus Augusti y, además, den su consentimiento para participar en este estudio.

La metodología a seguir en este trabajo consiste en la habitual desarrollada dentro del programa de cribado de CCR de la Xunta de Galicia.

Como se ha mencionado anteriormente, este procedimiento no es exclusivo del presente estudio, sino que entra dentro del programa de Cribado de CCR de la Xunta de Galicia. Dicho cribado es utilizado para la obtención de las muestras de este trabajo.

Una vez citado para la realización de la colonoscopia, se propondrá al paciente la participación en el estudio de investigación, se le explicarán los objetivos del mismo y se le entregará la hoja de información al paciente y la hoja de firma del consentimiento.

### **4.4. Variables del Estudio**

- Variable principal:
  - Valor obtenido de SOH en TSOHi patológico ( $\geq 100$  ng/ml).
- Variables secundarias:
  - Sexo: M/H
  - Edad (entre 50 y 69 años).
  - Fármacos que pueden provocar sangrado e interferir en el resultado de la prueba:
    - Anticoagulantes orales
    - Antiagregantes plaquetarios
    - Antiinflamatorios no esteroideos
  - Clasificación según el tipo de lesión encontrada: la histología de las lesiones detectadas será evaluada por patólogos siguiendo las Guías Europeas de Calidad en Cribado, considerando tanto el tamaño como la presencia de displasia en la lesión.
    - Adenoma no avanzado: pólipo serrado de menos de 10 mm sin displasia.
    - Adenoma avanzado: lesión de más de 10 mm, con componente vellosa o displasia de alto grado o carcinoma.
    - Cáncer colorrectal: clasificación según el sistema TNM:
      - ❖ Estadio 0: carcinoma “in situ”. Las células no traspasan la mucosa del colon o del recto. Fase más precoz.
      - ❖ Estadio I: el tumor ha crecido, pero no llega a la muscular ni hay afectación ganglionar.

- ❖ Estadio II: la lesión tumoral atraviesa la muscular y en algún caso hay afectación de órganos adyacentes. No hay afectación ganglionar.
- ❖ Estadio III: existe afectación ganglionar independientemente de la profundidad de la invasión tumoral.
- ❖ Estadio IV: el tumor se ha diseminado a órganos a distancia.

Una vez realizada la colonoscopia y con los resultados de anatomía patológica, se clasificará a los pacientes en tres grupos:

- Paciente con cáncer colorrectal.
- Paciente con neoplasia avanzada: adenoma avanzado o 3 adenomas no avanzados.
  - Hallazgos restantes: adenoma no avanzado, pólipos inflamatorios o hiperplásicos, hemorroides, angiodisplasia, diverticulosis o pacientes con un examen normal.

En el caso de pacientes con más de una lesión, se usará la lesión más avanzada para su ulterior clasificación.

- Puntos de corte para el nivel de sangre oculta en heces que mejor clasifique a pacientes con lesiones o sin ellas mediante un análisis de curvas ROC.
- Comorbilidades que pueden favorecer el sangrado intestinal y con ello un resultado positivo en el TSOH:
  - Hepatopatía crónica
  - Diátesis hemorrágica
  - IRC.

#### ***4.5. Análisis Estadístico***

Se realizará un completo análisis descriptivo de todas las variables a estudio. Se presentarán frecuencias absolutas y relativas de las variables categóricas. En caso de variables continuas se contrastará su ajuste a la normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov-Lilliefors y se presentarán medias y desviaciones estándar, o medianas y rangos intercuartílicos en caso de rechazarse la normalidad.

Se realizarán comparaciones entre los grupos a estudio con los test clásicos de análisis bivariante. En caso de que la variable a análisis sea de naturaleza categórica se utilizará el test Chi-cuadrado, y en caso de no estar en sus supuestos de utilización, el test exacto de Fisher. Para variables de naturaleza continua se utilizará el test T de Student de comparación de medias en caso de que se ajuste a la normalidad, o el test U de Mann-Whitney en caso contrario.

Para el objetivo de proponer unos nuevos puntos de corte para el nivel de sangre en heces que mejor clasifica a pacientes con lesiones o sin ellas se realizará un análisis de curvas ROC.

Todos los análisis se llevarán a cabo con los softwares estadísticos SPSS 19.0 y R 3.3.2.

#### **4.5.1. Justificación del tamaño de la muestra**

Para conseguir una potencia del 80% para detectar diferencias en el contraste de la hipótesis de igualdad de proporción de neoplasias avanzadas mediante una prueba Chi cuadrado bilateral para dos muestras independientes, teniendo en cuenta que el nivel de significación es del 5%, y asumiendo que la proporción en el grupo nivel bajo de sangre en heces es del 15%, la proporción en el grupo nivel alto de sangre en heces es del 30%, y que la proporción del grupo de nivel bajo de sangre es respecto el total es del 70% será necesario incluir 193 pacientes con nivel de sangre en heces bajo y 83 pacientes con nivel de sangre en heces alto, totalizando 276 pacientes en el estudio.

En los objetivos planteamos la posibilidad de determinar la prevalencia de cáncer colorrectal y asociación con el TSOHi, pero entendemos que es un objetivo difícil de cumplir debido al tamaño muestral. Una vez tengamos reclutada la muestra y podamos responder a los objetivos principales, determinaremos la posibilidad de responder a estos otros objetivos mediante el cálculo de la potencia estadística con la que se trabajaría. En caso de no tener potencia suficiente, serían objetivos que se descartarían.

#### **4.6. Aspectos Éticos y Legales**

El desarrollo de este estudio se realizará respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964 y ratificaciones de las siguientes asambleas (Tokio 75, Venecia 83, Hong Kong 89, Somerset Oeste 96, Escocia 00, Seúl 08 y Fortaleza 13) sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, el RD 1090/2015, de 24 de Diciembre, de ensayos clínicos, específicamente lo dispuesto en su artículo 38 sobre buenas prácticas clínicas, y el Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina, hecho en Oviedo el 4 de Abril de 1997 y sucesivas actualizaciones.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo el día 19 de noviembre de 2019 con el Código de Registro 2019/565.

Los investigadores participantes en este estudio se comprometen a que todo dato clínico recogido de los sujetos a estudio sea separado de los datos de identificación personal, de modo que se asegure el anonimato del paciente, respetando la Ley 41/2002, de 14 de Noviembre (básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica), así como la Ley 3/2001, de 28 de Mayo, (reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes), la Ley 3/2005, de 7 de Marzo, de modificación de la Ley 3/2001 y el Decreto 29/2009 de 5 de Febrero, por el que se regula el acceso a la historia clínica electrónica.

Los datos clínicos de los pacientes serán recogidos en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) específico del estudio. Cada CRD estará codificado/pseudonimizado, protegiendo la identidad del paciente. Sólo el equipo investigador y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos para el estudio. Sólo se transmitirá a terceros información que no pueda ser identificada. Una vez terminado el estudio los datos serán destruidos (o anonimizados



para su utilización futura para lo que se pedirá permiso expreso en el consentimiento a los participantes).

El tratamiento, comunicación y cesión de los datos se hará conforme a lo dispuesto por el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016) así como la Ley de Protección de Datos Personales y garantía de los Derechos Digitales (Ley Orgánica 3/2018). El centro en el que se obtuvo su información es el responsable del tratamiento de los datos. Los datos recogidos sólo serán utilizados para los fines del estudio de investigación y mantenidos durante el tiempo necesario para la consecución de los objetivos del estudio y, de acuerdo, con la legislación aplicable.

El paciente será informado acerca de la naturaleza y objetivos del estudio, respetando la voluntariedad de la participación y los derechos asistenciales del paciente. A cada paciente se le solicitará la firma del consentimiento informado de acuerdo con la Ley 3/2001, de 28 de mayo, (reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes), la Ley 3/2005, de 7 de marzo, de modificación de la Ley 3/2001, el Decreto 29/2009, de 5 de febrero, por el que se regula el acceso a la historia clínica electrónica, así como el Decreto 164/2013, de 24 de octubre, de modificación del Decreto 29/2005.

## **5. Resultados**

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo el día 19 de noviembre de 2019 con el Código de Registro 2019/565 y se preveía la inclusión de 276 pacientes.

Debido a la situación actual, derivada de la pandemia por COVID-19, resulta inviable el reclutamiento de los pacientes previstos en la fecha actual.

Se espera poder retomar el presente estudio cuando la situación lo permita.

## 6. Discusión

Este estudio pretende demostrar que valores elevados en la cifra obtenida en el TSOHi se asocian a mayor probabilidad de presentar una neoplasia avanzada y un CCR.

En un estudio retrospectivo español en el que se analizaron 3109 pacientes con resultados positivos en el TSHOi ( $\geq 20 \mu\text{g} / \text{g}$  de heces) incluidos en la primera ronda del programa de detección de cáncer colorrectal de Barcelona entre diciembre de 2009 y febrero de 2012, los pacientes fueron sometidos a una colonoscopia y asignados a grupos con neoplasia colorrectal avanzada o no avanzada.

Se observó que las concentraciones medias de hemoglobina fecal fueron significativamente más altas en los participantes con neoplasia colorrectal avanzada o CCR en comparación con el grupo que tenía adenomas de bajo riesgo o un examen normal.

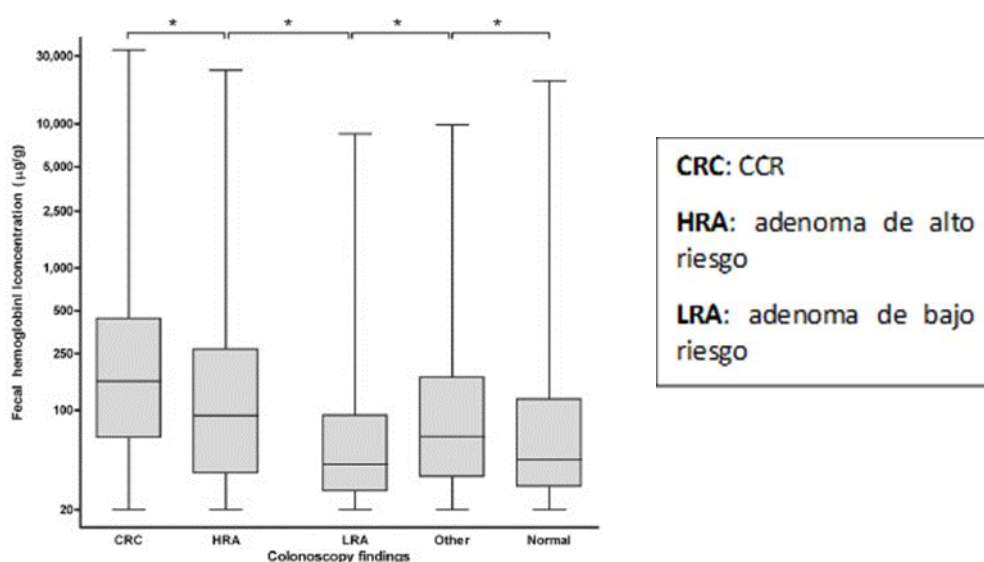


Figura 6. Correlación entre valor cuantitativo del TSOHi y los hallazgos endoscópicos (41).

Además, al combinar esta variable con el sexo y la edad se permitía estratificar a los individuos con TSOHi positivo en 3 categorías de riesgo con diferentes probabilidades de presentar una neoplasia colorrectal avanzada y, lo que es más importante, dar prioridad a los exámenes de los participantes con mayor probabilidad de tener tales lesiones.

Se observó también que el VPP era mayor para la neoplasia colorrectal avanzada en los hombres que en las mujeres y en los individuos de 60 a 69 años que en aquellos de 50 a 59 años. Sin embargo, como ya se había observado en otros estudios, el VPP para el cáncer colorrectal en mujeres de 60 a 69 años fue más alto que en los hombres de la misma edad. Esto

refuerza la posibilidad de personalizar las estrategias de detección de acuerdo con características demográficas.

Este estudio también demostró que algunas lesiones como las inflamatorias, los pólipos hiperplásicos y la EII, tienen un perfil de sangrado similar al del adenoma de alto riesgo, haciendo difícil discriminar entre ellos solamente con la ayuda del TSOHi.

En resumen, los resultados de este estudio indican que la concentración de hemoglobina fecal está relacionada con las lesiones colorrectales, y que esa cifra ( $\geq 177 \mu\text{g Hb/g}$  de heces) es un predictor independiente para la neoplasia colorrectal avanzada. El TSOHi cuantitativo puede ser por tanto y, además de una prueba eficaz para la detección, un método para estratificar a los individuos positivos según su riesgo de CCR y adenoma de alto grado (41).

Se espera que los resultados de nuestro estudio sean superponibles a éstos.

### ***6.1. Fortalezas del estudio***

Estudio prospectivo, lo que nos permite medir las variables de forma más completa y exacta que si lo hiciésemos retrospectivamente.

Los métodos utilizados son bien definidos.

El Programa de Cribado está implantado a nivel estatal siguiendo las normas europeas.

El volumen de pacientes permite presentar conclusiones reales.

### ***6.2. Debilidades del estudio***

Estudio unicéntrico, por lo que el ritmo de reclutamiento de pacientes es bajo.

Los criterios de exclusión del Programa de cribado, así como el rango de edad que utiliza, podría limitar la universalización de los resultados de este estudio.

## 7. Resumen

- El CCR es el tumor más diagnosticado en España y continúa siendo la segunda causa de muerte por cáncer a pesar del avance en su diagnóstico y tratamiento.
- Factores genéticos y ambientales influyen en el desarrollo de CCR. Al menos el 45% de los casos de CCR podrían prevenirse mediante la adopción de comportamientos de estilo de vida saludable, independientemente del perfil genético del paciente. Por ello es importante hacer hincapié en la prevención primaria del mismo.
- La implantación de programas de cribado poblacional mediante el empleo de TSOH y colonoscopia en los resultados positivos ha demostrado disminuir la incidencia y mortalidad por CCR, ya que se estima que la progresión de las lesiones premalignas hasta alcanzar el CCR es de entre 10 y 15 años y por tanto en ese periodo temporal podrían detectarse y tratarse.
- Nuestra hipótesis principal es que los niveles de hemoglobina fecal se asocian de manera directa al riesgo de presentar adenomas avanzados en la colonoscopia. Estudios previos apoyan esta hipótesis.
- El VPP es mayor para la neoplasia colorrectal avanzada en los hombres que en las mujeres y en los individuos de 60 a 69 años.
- El VPP para el CCR en mujeres de 60 a 69 años es más alto que en los hombres de la misma edad.
- El hecho de que las concentraciones medias de hemoglobina fecal sean significativamente más altas en los participantes con neoplasia colorrectal avanzada o CCR en comparación con el grupo con adenomas de bajo riesgo o un examen normal, sumado a lo expuesto en el punto anterior, podría permitir desarrollar estrategias de detección de CCR personalizadas de acuerdo con características demográficas.

## 8. Bibliografía

1. Cifras del cáncer en España | SEOM - Día Mundial del Cáncer 2020. SEOM | Día Mundial del Cáncer 2020.
2. Castells A. Cribado del cáncer colorrectal. Gastroenterol Hepatol. 1 de octubre de 2013;36:66-72.
3. Evaluación de la tasa de adenomas en un Programa de Detección Precoz del Cáncer Colorrectal. Estudio Retrospectivo. [Internet]. [citado 26 de febrero de 2020]. Disponible en: [https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:\\_8aAbOZd7u8J:scholar.google.com/+cancer+colorrectal+en+galicia&hl=es&as\\_sdt=0,5&as\\_ylo=2016](https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:_8aAbOZd7u8J:scholar.google.com/+cancer+colorrectal+en+galicia&hl=es&as_sdt=0,5&as_ylo=2016)
4. Observatorio AECC | Observatorio AECC [Internet]. [citado 11 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://observatorio.aecc.es/#datos-informes>
5. Alvarez Urturi C. Optimización de la detección de neoplasias de colon en un programa de cribado poblacional de cáncer colorrectal [Internet]. 2016 [citado 11 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://ddd.uab.cat/record/175859>
6. INEbase / Sociedad /Salud /Estadística de defunciones según la causa de muerte / Últimos datos [Internet]. [citado 12 de febrero de 2020]. Disponible en: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175)
7. Sotolongo JF, Rodríguez GA, Romero MS. Caracterización clínico-epidemiológica y endoscópica en pacientes con cáncer colorrectal. Arch Hosp Univ Gen Calixto García. 20 de diciembre de 2017;5(2):146-55.
8. Cruz-Bustillo Clarens D. Genética molecular del cáncer colorrectal. Rev Esp Enfermedades Dig. enero de 2004;96(1):48-59.
9. Acta Médica del Centro [Internet]. [citado 24 de marzo de 2020]. Disponible en: [http://www.actamedica.sld.cu/r2\\_11/colon.htm](http://www.actamedica.sld.cu/r2_11/colon.htm)
10. Arévalo F, Aragón V, Alva J, Perez Narrea M, Cerrillo G, Montes P, et al. Pólipos colorectales: actualización en el diagnóstico. Rev Gastroenterol Perú. abril de 2012;32(2):123-33.
11. Alfonso N de la C, Urra M del CH. Pólipos y lesiones neoplásicas superficiales del colon. Acta Médica Cent. 2011;5(2):85-100.
12. Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. Cancer Biol Med. marzo de 2016;13(1):120-35.
13. Investigación de las bases moleculares del cáncer colorrectal familiar tipo x: análisis de ligamiento en 22 familias y caracterización de los tumores asociados [Internet]. [citado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://repositorio.uam.es/handle/10486/12407>

14. Cross AJ, Leitzmann MF, Gail MH, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Sinha R. A Prospective Study of Red and Processed Meat Intake in Relation to Cancer Risk. *PLoS Med* [Internet]. diciembre de 2007 [citado 26 de marzo de 2020];4(12). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2121107/>
15. Larsson SC, Wolk A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: A meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer*. 2006;119(11):2657-64.
16. Ma Y, Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y, et al. Obesity and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review of Prospective Studies. *PLoS ONE* [Internet]. 17 de enero de 2013 [citado 26 de marzo de 2020];8(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3547959/>
17. Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L. Physical Activity and Risks of Proximal and Distal Colon Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 17 de octubre de 2012;104(20):1548-61.
18. Tsoi KKF, Pau CYY, Wu WKK, Chan FKL, Griffiths S, Sung JJY. Cigarette Smoking and the Risk of Colorectal Cancer: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 1 de junio de 2009;7(6):682-688.e5.
19. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 1 de septiembre de 2011;22(9):1958-72.
20. Carr PR, Weigl K, Jansen L, Walter V, Erben V, Chang-Claude J, et al. Healthy Lifestyle Factors Associated With Lower Risk of Colorectal Cancer Irrespective of Genetic Risk. *Gastroenterology*. diciembre de 2018;155(6):1805-1815.e5.
21. Colorectal Cancer Risk Factors [Internet]. [citado 31 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
22. Pohl C, Hombach A, Kruis W. Chronic inflammatory bowel disease and cancer. *Hepatogastroenterology*. febrero de 2000;47(31):57-70.
23. Lukas M, Lukas M. Inflammatory Bowel Disease as a Risk Factor for Colorectal Cancer. *Dig Dis*. 2010;28(4-5):619-24.
24. Piñol V, Castells A, Andreu M, Castellví-Bel S, Alenda C, Llor X, et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA*. 27 de abril de 2005;293(16):1986-94.
25. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes Mellitus and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 16 de noviembre de 2005;97(22):1679-87.
26. Hewitson P, Glasziou PP, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 24 de enero de 2007 [citado 1 de abril de 2020];2007(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6769059/>

27. Reducing Mortality from Colorectal Cancer by Screening for Fecal Occult Blood | NEJM [Internet]. [citado 2 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199305133281901>
28. Ran T, Cheng C-Y, Misselwitz B, Brenner H, Ubels J, Schlander M. Cost-Effectiveness of Colorectal Cancer Screening Strategies-A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* septiembre de 2019;17(10):1969-1981.e15.
29. Cubiella J, Carballo F, Portillo I, Cruzado Quevedo J, Salas D, Binefa G, et al. Incidence of advanced neoplasia during surveillance in high- and intermediate-risk groups of the European colorectal cancer screening guidelines. *Endoscopy.* noviembre de 2016;48(11):995-1002.
30. W. Holland W, Susie. Screening in Europe. 1st ed. Brussels: WHO European Centre for Health Policy. Brussels; Report No.: 1st edition.
31. Morán Sánchez S. Implantación de un sistema de calidad en un programa de cribado de cáncer colorrectal. *Proy Investig [Internet].* 14 de mayo de 2009 [citado 2 de abril de 2020]; Disponible en: <https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/4159>
32. Red de Programas de Cribado de Cáncer - CÁNCER COLORRECTAL [Internet]. [citado 2 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.cribadocancer.es/index.php/cancer-colorrectal>
33. Marzo-Castillejo M, Vela-Vallespín C, Bellas-Beceiro B, Bartolomé-Moreno C, Melús-Palazón E, Vilarrubí-Estrella M, et al. Recomendaciones de prevención del cáncer. Actualización PAPPs 2018. *Aten Primaria.* mayo de 2018;50(Suppl 1):41-65.
34. Quintero E. ¿Test químico o test inmunológico para la detección de sangre oculta en heces en el cribado del cáncer colorrectal? *Gastroenterol Hepatol.* 1 de octubre de 2009;32(8):565-76.
35. Martínez MG, Binefa G, Díaz NM, Moranta FR, Diego NG, Sánchez CM, et al. Evaluación de dos estrategias de cribado de cáncer colorrectal: test inmunológico versus test bioquímico. Cataluña, 2008-2010. *Rev Esp Salud Pública.* 2011;85(6):593-602.
36. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, Rutter CM, Webber EM, O'Connor E, et al. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 21 de junio de 2016;315(23):2576-94.
37. Roon AH van, Dam L van, Zauber AG, Ballegooijen M van, Borsboom GJ, Steyerberg EW, et al. Guaiac-based faecal occult blood tests versus faecal immunochemical tests for colorectal cancer screening in average-risk individuals. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2011 [citado 3 de abril de 2020];(8). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009276/abstract/es>
38. McDonald PJ, Strachan JA, Digby J, Steele RJC, Fraser CG. Faecal haemoglobin concentrations by gender and age: implications for population-based screening for colorectal cancer. *Clin Chem Lab Med.* 7 de diciembre de 2011;50(5):935-40.
39. Fraser CG, Allison JE, Halloran SP, Young GP, Expert Working Group on Fecal Immunochemical Tests for Hemoglobin, Colorectal Cancer Screening Committee, World Endoscopy Organization. A proposal to standardize reporting units for fecal immunochemical tests for hemoglobin. *J Natl Cancer Inst.* 6 de junio de 2012;104(11):810-4.



40. Fraser CG, Rubeca T, Rapi S, Chen L-S, Chen H-H. Faecal haemoglobin concentrations vary with sex and age, but data are not transferable across geography for colorectal cancer screening. *Clin Chem Lab Med.* agosto de 2014;52(8):1211-6.
41. Auge JM, Pellise M, Escudero JM, Hernandez C, Andreu M, Grau J, et al. Risk Stratification for Advanced Colorectal Neoplasia According to Fecal Hemoglobin Concentration in a Colorectal Cancer Screening Program. *Gastroenterology.* 1 de septiembre de 2014;147(3):628-636.e1.
42. Montes de Oca Megías E, García Jordá EV, Noa Pedroso G, García Menocal JL, Anido Escobar V, Ruiz Torres J. La sigmoidoscopia: una alternativa útil para la pesquisa del cáncer colorrectal. *Rev Cuba Med.* septiembre de 2013;52(3):197-208.
43. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Risk of Advanced Proximal Neoplasms in Asymptomatic Adults According to the Distal Colorectal Findings. *N Engl J Med.* 20 de julio de 2000;343(3):169-74.
44. Pruebas para detectar el cáncer colorrectal [Internet]. [citado 7 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-diagnostica.html>
45. Guía clínica de Calidad en la Colonoscopia de Cribado del Cáncer Colorrectal | [www.aegastro.es](http://www.aegastro.es) [Internet]. [citado 7 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.aegastro.es/publicaciones/publicaciones-aeg/guias-de-practica-clinica/guia-clinica-de-calidad-en-la-colonosopia-de-cribado-del-cancer-colorrectal>
46. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ.* 9 de abril de 2014;348:g2467.
47. Dellon ES, Lippmann QK, Galanko JA, Sandler RS, Shaheen NJ. Effect of GI endoscopy nurse experience on screening colonoscopy outcomes. *Gastrointest Endosc.* agosto de 2009;70(2):331-43.
48. Anderson JC, Butterly LF. Colonoscopy: Quality Indicators. *Clin Transl Gastroenterol.* febrero de 2015;6(2):e77.
49. Anderson JC, Messina CR, Cohn W, Gottfried E, Ingber S, Bernstein G, et al. Factors predictive of difficult colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* noviembre de 2001;54(5):558-62.
50. Shah HA, Paszat LF, Saskin R, Stukel TA, Rabeneck L. Factors Associated With Incomplete Colonoscopy: A Population-Based Study. *Gastroenterology.* 1 de junio de 2007;132(7):2297-303.
51. Kim WH, Cho YJ, Park JY, Min PK, Kang JK, Park IS. Factors affecting insertion time and patient discomfort during colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* noviembre de 2000;52(5):600-5.
52. Radaelli F, Meucci G, Sgroi G, Minoli G, Italian Association of Hospital Gastroenterologists (AIGO). Technical performance of colonoscopy: the key role of sedation/analgesia and other quality indicators. *Am J Gastroenterol.* mayo de 2008;103(5):1122-30.
53. Colonoscopic Polypectomy and Endoscopic Mucosal Resection [Internet]. [citado 7 de abril de 2020]. Disponible en:

[https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:IJ9bqAd62ZkJ:scholar.google.com/+Colonoscopic+polypectomy+and+endoscopic+mucosal+resection:+a+practical+guide&hl=es&as\\_sdt=0,5&as\\_vis=1](https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:IJ9bqAd62ZkJ:scholar.google.com/+Colonoscopic+polypectomy+and+endoscopic+mucosal+resection:+a+practical+guide&hl=es&as_sdt=0,5&as_vis=1)

54. Miller K, Waye JD. Polyp retrieval after colonoscopic polypectomy: use of the Roth Retrieval Net. *Gastrointest Endosc.* octubre de 2001;54(4):505-7.
55. Maestro-Antolín S, Moreira-Da-Silva B, Santos-Santamarta F, Germade A, Pérez-Citores L, Santamaría A, et al. Complicaciones cardio-respiratorias graves derivadas de la sedación con propofol controlado por endoscopista. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2018;110(4):237-9.
56. Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. *N Engl J Med.* 18 de septiembre de 2008;359(12):1218-24.
57. Programa de detección precoz del cáncer colorrectal - Consellería de Sanidade - Servizo Galego de Saúde [Internet]. [citado 8 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.sergas.es/Saude-publica/Programa-de-detecci%C3%B3n-precoz--do-cancro-colorrectal?idioma=es>